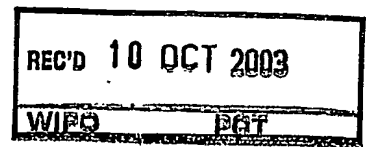


19.09.03

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日 2 0 0 2 年 7 月 1 日
Date of Application:

出 願 番 号 特 願 2 0 0 2 - 1 9 2 1 7 7
Application Number:
[ST. 10/C] : [J P 2 0 0 2 - 1 9 2 1 7 7]

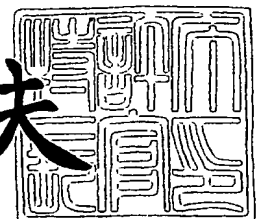
出 願 人 佐 中 孜
Applicant(s): 清水製薬株式会社

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2 0 0 3 年 9 月 1 9 日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

今 井 康 夫



【書類名】 特許願
【整理番号】 SSK2115
【あて先】 特許庁長官殿
【国際特許分類】 A61K 9/08
A61M 1/14

【発明者】

【住所又は居所】 東京都文京区本郷 4 - 2 4 - 7

【氏名】 佐中 孜

【発明者】

【住所又は居所】 静岡県富士市今泉 3 7 3 0 - 2

【氏名】 若林 真希

【発明者】

【住所又は居所】 静岡県庵原郡富士川町中野台一丁目 1 5 番 1 0

【氏名】 佐野 幸弘

【特許出願人】

【識別番号】 392004048

【氏名又は名称】 佐中 孜

【特許出願人】

【識別番号】 391030963

【氏名又は名称】 清水製薬株式会社

【代表者】 鈴木 與平

【特許出願人】

【識別番号】 500071175

【氏名又は名称】 シミズメディカル株式会社

【代表者】 平野 万里

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 035839

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 腹膜透析液

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 電解質、アルカリ化剤を含有し、かつタウリン類を含有する腹膜透析液。

【請求項 2】 アルカリ化剤が、乳酸塩、クエン酸塩、重炭酸塩であり、その他の電解質として、ナトリウムイオン、カルシウムイオン、マグネシウムイオン、塩素イオンを含有することを特徴とする、請求項 1 に記載の腹膜透析液。

【請求項 3】 浸透圧が 300～680 mOsmであることを特徴とする、請求項 1、2 に記載の腹膜透析液。

【請求項 4】 使用時の pH が 6.0～7.5 に調整されていることを特徴とする、請求項 1～3 に記載の腹膜透析液。

【請求項 5】 一室容器に充填されていることを特徴とする、請求項 1～4 に記載の腹膜透析液。

【請求項 6】 タウリン 0.01～5 w/v%、乳酸ナトリウム 25～45 mEq/L、ナトリウムイオン 110～150 mEq/L、カルシウムイオン 0.5～5 mEq/L、マグネシウムイオン 0.1～2.0 mEq/L、塩素イオン 80～110 mEq/L およびブドウ糖 0～4 w/v% を含有し、使用時の pH 6.0～7.5 である腹膜透析液。

【請求項 7】 タウリン 1～5 w/v%、乳酸ナトリウム 25～45 mEq/L、ナトリウムイオン 110～150 mEq/L、カルシウムイオン 0.5～5 mEq/L、マグネシウムイオン 0.1～2.0 mEq/L および塩素イオン 80～110 mEq/L を含有し、pH 6.0～7.5 である腹膜透析液。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明が属する技術分野】

本発明は、腹膜透析液、つまり連続携帯式腹膜透析（CAPD: Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis）用灌流液を始めとする腹膜灌流液製剤に関するものである。

【0002】

【従来の技術】

CAPD灌流液等の腹膜透析液は、腎機能を失った末期腎不全患者が、腹膜を通して老廃物の排泄を行い、さらには種々の体液成分のバランスを確保するために用いられる透析用の灌流液である。このような灌流液は、一般的に、塩化ナトリウム、塩化カルシウム、塩化マグネシウム等の電解質成分、アルカリ化剤としての乳酸塩、炭酸水素塩等が含有されており、更に灌流液の限外ろ過を確保するために、体液より浸透圧を高くする浸透圧物質としてブドウ糖が配合されている。

【0003】

これまでブドウ糖が使用されてきた理由としては、容易に体内で代謝され、除水能が高く、また安価であるなどの点があげられるが、最近では、大量のブドウ糖の存在によって、生体や代謝に与える影響が問題となってきた。例えば、腹膜透析患者の腹膜はつねに高濃度のブドウ糖にさらされており、長期の使用により、腹膜の劣化から除水能の低下を引き起こし、ついには腹膜透析の継続が困難にもなる。また、腹膜を経由して腹腔内には大量のブドウ糖が移行し、血糖が上昇するため、糖尿病性腎症患者では血糖コントロールが困難となり、糖尿病以外の患者においても高インスリン血症がおこり、さらには高脂血症を合併することもある。

【0004】

また、腹膜透析液は、pH 6.0以上の生理的pHに近い中性のpHであることが望ましいが、ブドウ糖はこのような中性ないし弱アルカリ性のpHでは、製造時あるいは保管時にブドウ糖の分解を招き、経時的にpHが低下し、薬液が着色し、あるいは5-ヒドロキシメチルフルフラール類、ギ酸、アルデヒド類等の分解物が増加するという問題点がある。これらの分解物は細胞毒性を有しており、また、アミロイドーシス等の合併症の進展に関与している可能性がある、AGE (Advanced Glycosylation End-product) 産生を促すとの報告もある。そのため、腹膜透析液は若干酸性側に傾いた組成となっているが、これが腹膜刺激の原因となり、腹膜劣化をもたらすことにもな

る。

【0005】

このような問題点を解決するために、ブドウ糖をブドウ糖の分解を促進する成分と分離して二室容器に收容し、あるいはブドウ糖のみを高濃度の小液量とすることが提案されているが（例えば特開平3-195561号、特開2000-51348号、特表平7-500992号、国際公開WO99/09953号等）、このような二室容器は使用時に隔壁ないしクリップ等を開放して、混和しなければならないという不便さがある。また、ブドウ糖が高濃度で含有されているということは変わらないため、生体や代謝に与える影響が問題となる。

【0006】

さらに、ブドウ糖以外の浸透圧物質を模索する研究も進められており、例えば、特許第3065352号等の開示されているアミノ酸や、特公平7-504351号などのポリペプチドがあるが、これらの場合、BUN（血中尿素窒素）が上昇すること、除水量がブドウ糖よりも減少した例がある等の問題点がある。また、グルコースポリマー（特許第1824784号、2120679号、2106222号）等を用いる腹膜透析液も開示されているが、吸収量が少ないとはいえ、生体内への吸収はあるために、生体内への蓄積と、分解産物の蓄積等が問題視されている。

【0007】

【発明が解決しようとする課題】

本発明の目的は、前記従来技術の問題点を解決することであり、ブドウ糖以外の浸透圧物質を含有させることにより、安定性に優れた中性腹膜透析液を提供することである。

【0008】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは、前記課題を解決するために鋭意検討した結果、タウリン類を浸透圧物質として含有させることによって、安定な中性腹膜透析液を提供できることを見いだした。タウリン類とはタウリンの他、例えば、ヒポタウリンやチオタウリン等、タウリンに導きうるものも含まれる。

タウリン (2-Aminoethanesulfonic acid) は、腎における尿濃縮過程において、細胞外の尿素や電解質による高浸透圧状態に対し、浸透圧調節物質として作用している。生体内にも豊富に存在し、体内ではメチオニンからシステインになり、タウリンへと合成されている。しかし、CAPD 患者では、合成阻害により血漿および筋肉内のタウリン濃度が低下しているとの報告がある。

これらから、タウリン類を腹膜透析液に含有させることによって、生体や代謝への影響も少ない腹膜透析液を提供することが可能となる。

【0009】

すなわち、本発明は、

- (1) 電解質、アルカリ化剤を含有し、かつタウリン類を含有する腹膜透析液、
- (2) アルカリ化剤が、乳酸塩、クエン酸塩、重炭酸塩であり、その他の電解質として、ナトリウムイオン、カルシウムイオン、マグネシウムイオン、塩素イオンを含有することを特徴とする、請求項 1 に記載の腹膜透析液、
- (3) 浸透圧が 300～680 mOsm であることを特徴とする、請求項 1、2 に記載の腹膜透析液、
- (4) 使用時の pH が 6.0～7.5 に調整されていることを特徴とする、請求項 1～3 に記載の腹膜透析液、
- (5) 一室容器に充填されていることを特徴とする、請求項 1～4 に記載の腹膜透析液、
- (6) タウリン 0.01～5 w/v %、乳酸ナトリウム 25～45 meq/L、ナトリウムイオン 110～150 meq/L、カルシウムイオン 0.5～5 meq/L、マグネシウムイオン 0.1～2.0 meq/L、塩素イオン 80～110 meq/L およびブドウ糖 0～4 w/v % を含有し、使用時の pH 6.0～7.5 である腹膜透析液、
- (7) タウリン 1～5 w/v %、乳酸ナトリウム 25～45 meq/L、ナトリウムイオン 110～150 meq/L、カルシウムイオン 0.5～5 meq/L、マグネシウムイオン 0.1～2.0 meq/L および塩素イオン 80～110 meq/L を含有し、使用時の pH 6.0～7.5 に調整されていることを特徴とする、請求項 1～6 に記載の腹膜透析液、

0 mEq/Lを含有し、pH 6.0～7.5である腹膜透析液、である。

【0010】

【発明の実施の形態】

本発明は、腹膜透析液にタウリン類を含有させることが特徴である。タウリンは両性イオンであり、水に溶解したときには中性を示し、またpH緩衝作用があるため、腹膜透析液の滅菌時および保存期間中のpHを安定させる効果を持つ。さらに、ブドウ糖に比べ滅菌に対する安定性も高く、中性腹膜透析液の一剤化が可能になるという利点がある。また、本発明ではタウリンの持つ生理作用である肝・循環機能改善、脂質代謝改善等の効果も期待できる。

【0011】

タウリン類の含有量は、浸透圧物質として用いる場合、1～5 w/v %が好ましい。最終的な腹膜透析液の浸透圧は、腹膜透析液中に含有される電解質イオンの量によっても変わってくるが、300～680 mOsm、好ましくは300～500 mOsmとなるように含有させればよい。

また、本発明ではブドウ糖とタウリン類と一緒に含有させることもできる。ブドウ糖と一緒にタウリンを含有させると、タウリンのもつ緩衝作用により、pHを中性で維持することができる。その際のタウリンの含有量は、0.01～5 w/v %が好ましい。

【0012】

アルカリ化剤としては、乳酸塩、クエン酸塩、炭酸水素塩等が用いられるが、特に乳酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウムが望ましい。電解質としては、一般的に腹膜透析液に使用されているナトリウムイオン、カルシウムイオン、マグネシウムイオン、塩素イオン等が用いられ、好ましい電解質成分としては、塩化ナトリウム、塩化カルシウム、塩化マグネシウム等として含有させることが好ましい。また、その他に、アミノ酸や微量元素等、一般的に腹膜透析液に使用されている成分を含有することができる。

【0013】

なお、腹膜透析液の各成分の配合量は、次のような濃度であることが好ましい

| | |
|-----------|---------------|
| ナトリウムイオン | 110~150 mEq/L |
| カルシウムイオン | 0.5~5 mEq/L |
| マグネシウムイオン | 0.1~2.0 mEq/L |
| 塩素イオン | 80~110 mEq/L |
| アルカリ化剤 | 25~45 mEq/L |
| ブドウ糖 | 0~4 w/v% |
| タウリン類 | 0.01~5 w/v% |

【0014】

また、pHは6.0~7.5であることが望ましい。pH調節剤としては、一般的に使用されているものでよく、例えば、水酸化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、塩酸、乳酸、クエン酸等を使用することができる。

【0015】

この発明において、タウリン類をブドウ糖に代わる浸透圧物質として含有させることにより、安定な中性腹膜透析液の一剤化が可能になるが、必要に応じて二剤以上にすることもできる。

これらの腹膜透析液は、例えばポリエチレン、ポリプロピレン、ポリ塩化ビニル、ポリエステル、エチレン酢酸ビニル共重合体、ナイロン等、またはこれらの複合素材等のプラスチック容器に收容される。この容器は一室容器が望ましいが、必要に応じて二室以上の容器でもよい。

また、滅菌は一般的に行われている加熱滅菌等でよいが、無菌濾過滅菌等でもよい。

【0016】

本発明では、必要に応じて、ガスバリア性包材で包装してもよいし、あるいは、ガスバリア性プラスチック容器を用いることもできる。ガスバリア性とは、酸素、窒素、二酸化炭素、水蒸気等のガスを透過しないか透過しにくい性質をもつ材料のことである。ガスバリア性プラスチックとは、例えば、エチレン・ビニルアルコール共重合樹脂、ポリ塩化ビニリデン、ガスバリア性ナイロン、あるいは、これらの樹脂をラミネートまたはコートしたプラスチック、あるいはアルミニ

ウム、酸化アルミニウム、酸化ケイ素等の薄膜を有するプラスチックであり、透明・不透明を問わない。

また、ガスバリア性包材で包装する場合、容器と包剤の空間部に窒素ガス、炭酸ガス等の不活性ガスを単一または適宜な濃度に混和して充填してもよいし、ガスバリア性包材で、脱気包装してもよい。

【0017】

【実施例】

次に、実施例をあげて、本発明をさらに詳細に説明する。

【0018】

(実施例1) 塩化ナトリウム107.6g、塩化カルシウム二水和物5.14g、塩化マグネシウム六水和物1.016g、50%乳酸ナトリウム液179.2gおよびタウリン200gを適量の注射用水に溶解して、水酸化ナトリウムでpH7に調整し、20Lとした。これを試験液1とする。同様の組成で、タウリンのみを360gとしたものを試験液2、タウリンのみを560gとしたものを試験液3とした。比較例としてタウリンの代わりにブドウ糖を300gとしたものを比較液とした。これらの液をそれぞれ、1500mLずつポリプロピレン製バッグに充填し、高圧蒸気滅菌を行った。

これらの液について、滅菌前後、および60℃、30%RHで2週間保存した時の変化について、調べ、これらの結果を表1に示した。

【0019】

【表1】

| | 試験項目 | 滅菌前 | 滅菌後 | 2週間後 |
|------|-------------|------|------|-------|
| 試験液1 | 外観 | 無色澄明 | 無色澄明 | 無色澄明 |
| | pH | 7.34 | 7.36 | 7.34 |
| | 浸透圧 (mOsm) | 324 | 325 | 324 |
| | タウリン (w/v%) | 0.97 | 0.97 | 0.96 |
| 試験液2 | 外観 | 無色澄明 | 無色澄明 | 無色澄明 |
| | pH | 7.30 | 7.31 | 7.30 |
| | 浸透圧 (mOsm) | 386 | 386 | 385 |
| | タウリン (w/v%) | 1.76 | 1.79 | 1.79 |
| 試験液3 | 外観 | 無色澄明 | 無色澄明 | 無色澄明 |
| | pH | 7.29 | 7.29 | 7.29 |
| | 浸透圧 (mOsm) | 466 | 467 | 466 |
| | タウリン (w/v%) | 2.76 | 2.76 | 2.75 |
| 比較液 | 外観 | 無色澄明 | 無色澄明 | 微黄色澄明 |
| | pH | 7.13 | 6.18 | 5.85 |
| | 浸透圧 (mOsm) | 337 | 338 | 338 |
| | ブドウ糖 (w/v%) | 1.49 | 1.41 | 1.41 |

【0020】

表1の結果が示すとおり、試験液1～3の、外観、pH、浸透圧、タウリン含量は高圧蒸気滅菌および60℃2週間保存時においても変化せず、安定であることが示された。一方、比較液は高圧蒸気滅菌後にpHおよびブドウ糖含量の低下、2週間保存時には着色とpHの変化が認められ、不安定であることが確認された。

【0021】

(実施例2) タウリン10.1g、50%乳酸ナトリウム179.2g、塩化ナトリウム107.6g、および塩化マグネシウム六水和物1.02gを注射用水10Lに溶解し、水酸化ナトリウムを用いpH7.6に調節した。また、ブドウ糖272g、塩化カルシウム二水和物5.14gを注射用水10Lに溶解し、塩酸を用いてpH4.2とした。これらの溶液をポリプロピレン製2室バッグにそれぞれ750mLずつ充填し、高圧蒸気滅菌後に混合し、試験液4を得た。同

様の組成で、タウリンを15.2 gとしたものを試験液5、タウリンを20.2 gとしたものを試験液6とした。また同様の組成でタウリンを含まないものを比較液とした。これらの液について、混合後、および40℃、75%RHで10日間保存したときの変化について調べた。これらの結果を表2に示した。

【0022】

【表2】

| | 試験項目 | 混合後 | 10日後 |
|------|------|------|------|
| 試験液4 | 外観 | 無色澄明 | 無色澄明 |
| | pH | 7.33 | 7.14 |
| 試験液5 | 外観 | 無色澄明 | 無色澄明 |
| | pH | 7.40 | 7.19 |
| 試験液6 | 外観 | 無色澄明 | 無色澄明 |
| | pH | 7.40 | 7.22 |
| 比較液 | 外観 | 無色澄明 | 無色澄明 |
| | pH | 7.27 | 6.83 |

【0023】

試験液4～6の外観、pHは比較液と比べて変化せず、安定であることが示された。

【0024】

(実験3) 実施例1と同様に、試験液1～3を用いた。また、1L当たり塩化ナトリウム5.38 g、塩化カルシウム二水和物0.257 g、塩化マグネシウム六水和物0.0508 g、50%乳酸ナトリウム液8.96 gおよびブドウ糖を13.6 g含み、2室容器中で滅菌することにより使用時のpHを7としたものを比較液G1とした。同様の組成で、ブドウ糖を22.7 gまたは38.6 gとしたものを比較液G2および比較液G3とした。それぞれ30 mLについて、SD系ラット雄の腹腔内に投与し、4時間後の腹腔内液量を測定し、腹腔内液量と投与量との差を除水量とした。これらの結果を表3に示した。

【0025】

【表3】

| 検体 | タウリン又は ブドウ糖の濃度 (w/v%) | | 平均除水量 (mL) | 最小除水量 (mL) | 最大除水量 (mL) |
|-------|-----------------------------|------|---------------|---------------|---------------|
| 試験液1 | タ ウ リ ン | 1.0 | 0.2 | -1.4 | 1.2 |
| 試験液2 | | 1.8 | 8.2 | 6.6 | 9.5 |
| 試験液3 | | 2.8 | 13.3 | 12.3 | 14.5 |
| 比較液G1 | ブ ド ウ 糖 | 1.36 | 3.9 | 1.2 | 6.0 |
| 比較液G2 | | 2.27 | 11.2 | 10.3 | 13.0 |
| 比較液G3 | | 3.86 | 18.2 | 16.5 | 21.3 |

【0026】

これらの結果から、タウリンを用いても既存のブドウ糖製剤と同様に、濃度依存的な除水が得られることが確認された。

【0027】

【発明の効果】

以上、説明したように、本発明では浸透圧物質としてタウリン類を含有させることにより、ブドウ糖の分解による着色ないし分解物を伴わない、安定性に優れた、一剤化中性腹膜透析液を提供することができる。タウリン含有腹膜透析液は、生体適合性が良好で、糖尿病患者においても血糖コントロールがしやすく、腹膜の劣化も伴わないという利点がある。

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 ブドウ糖に代わる浸透圧物質を含有させることにより、安定性に優れた中性腹膜透析液を提供すること。

【解決手段】 タウリン類を浸透圧物質として含有させることによって、安定な一剤化中性腹膜透析液を提供できる。

認定・付加情報

| | |
|---------|----------------|
| 特許出願の番号 | 特願 2002-192177 |
| 受付番号 | 50200961869 |
| 書類名 | 特許願 |
| 担当官 | 田丸 三喜男 9079 |
| 作成日 | 平成14年 8月21日 |

<認定情報・付加情報>

【提出日】 平成14年 7月 1日

【特許出願人】

【識別番号】 392004048

【住所又は居所】 東京都文京区本郷 4-24-7

【氏名又は名称】 佐中 孜

【特許出願人】 申請人

【識別番号】 391030963

【住所又は居所】 静岡県清水市宮加三 235 番地

【氏名又は名称】 清水製薬株式会社

【特許出願人】

【識別番号】 500071175

【住所又は居所】 東京都港区海岸 2丁目 1番 16号

【氏名又は名称】 シミズメディカル株式会社

次頁無

【書類名】 出願人名義変更届

【あて先】 特許庁長官殿

【事件の表示】

【出願番号】 特願2002-192177

【承継人】

【持分】 001/002

【識別番号】 392004048

【氏名又は名称】 佐中 孜

【承継人】

【持分】 001/002

【識別番号】 391030963

【氏名又は名称】 清水製薬株式会社

【代表者】 湯川 利秀

【譲渡人】

【識別番号】 500071175

【氏名又は名称】 シミズメディカル株式会社

【代表者】 湯川 利秀

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 035839

【納付金額】 4,200円

【プルーフの要否】 要

認定・付加情報

| | |
|---------|----------------|
| 特許出願の番号 | 特願 2002-192177 |
| 受付番号 | 50300785991 |
| 書類名 | 出願人名義変更届 |
| 担当官 | 田丸 三喜男 9079 |
| 作成日 | 平成15年 9月12日 |

<認定情報・付加情報>

| | |
|----------|----------------------|
| 【提出日】 | 平成15年 5月13日 |
| 【承継人】 | |
| 【識別番号】 | 392004048 |
| 【住所又は居所】 | 東京都文京区本郷 4-24-7 |
| 【氏名又は名称】 | 佐中 孜 |
| 【承継人】 | 申請人 |
| 【識別番号】 | 391030963 |
| 【住所又は居所】 | 静岡県静岡市清水宮加三 235 番地 |
| 【氏名又は名称】 | 清水製薬株式会社 |
| 【譲渡人】 | |
| 【識別番号】 | 500071175 |
| 【住所又は居所】 | 東京都港区海岸 2丁目 1 番 16 号 |
| 【氏名又は名称】 | シミズメディカル株式会社 |

【書類名】 手続補正書
【提出日】 平成15年 7月22日
【あて先】 特許庁長官 殿
【事件の表示】
 【出願番号】 特願2002-192177
【補正をする者】
 【識別番号】 391030963
 【氏名又は名称】 清水製薬株式会社
 【代表者】 湯川 利秀
【発送番号】 067724
【手続補正 1】
 【補正対象書類名】 出願人名義変更届
 【補正対象項目名】 提出物件の目録
 【補正方法】 追加
 【補正の内容】
 【提出物件の目録】
 【物件名】 譲渡証書 1

【手続補正 2】

【補正対象書類名】 出願人名義変更届

【補正対象項目名】 承継人

【補正方法】 変更

【補正の内容】

【承継人】

【識別番号】 392004048

【氏名又は名称】 佐中 孜

【承継人】

【識別番号】 391030963

【氏名又は名称】 清水製薬株式会社

【代表者】 湯川 利秀

【プルーフの要否】 要

特願2002-192177

出願人履歴情報

識別番号

[392004048]

1. 変更年月日

1992年 1月24日

[変更理由]

新規登録

住 所

東京都文京区本郷4-24-7

氏 名

佐中 孜

特願 2002-192177

出願人履歴情報

識別番号

[391030963]

1. 変更年月日

1991年 3月29日

[変更理由]

新規登録

住 所

静岡県清水市宮加三235番地

氏 名

清水製薬株式会社

2. 変更年月日

2003年 4月 1日

[変更理由]

住所変更

住 所

静岡県静岡市清水宮加三235番地

氏 名

清水製薬株式会社

特願 2 0 0 2 - 1 9 2 1 7 7

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[5 0 0 0 7 1 1 7 5]

1. 変更年月日

2 0 0 0 年 6 月 2 1 日

[変更理由]

住所変更

住 所

東京都港区海岸 2 丁目 1 番 1 6 号

氏 名

シミズメディカル株式会社